

УДК 612.357.15; 612.357.32

А. М. Ляшевич<sup>1</sup>, Є. М. Решетнік<sup>1</sup>,  
В. М. Колбасинська<sup>2</sup>, С. П. Весельський<sup>1</sup>,  
М. Ю. Макачук<sup>1</sup>

## ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА ВМІСТ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ У ЖОВЧІ ЩУРІВ З ВИКЛИКАНОЮ ДОКСИЦИКЛІНОМ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Жовчні кислоти – специфічні і важливі фізіологічно активні продукти метаболічних перетворень холестеролу в гепатоцитах. Їх концентрація у жовчі відображає інтенсивність перебігу реакцій синтезу й біотрансформації і транспортні процеси у тканині печінки. Перетворення холестеролу на жовчні кислоти є критично необхідною ланкою у підтриманні сталості вмісту холестеролу в крові та запобігає накопиченню холестеролу, тригліцеридів, токсичних метаболітів і пов'язаному з цим ураженню печінки та інших органів. До препаратів, які можуть нормалізувати перебіг процесів обміну холестеролу в печінці та її холатосинтезуючу функцію належать флавоноїди, зокрема кверцетин та його похідні. Тому метою роботи було дослідження впливу корвітину на спектр жовчних кислот у жовчі щурів з експериментальною доксицикліновою гіперхолестеринемією. У експериментах використано тварин трьох груп: контрольної (пероральне введення води впродовж всього часу експерименту) і двох експериментальних (у першій за допомогою доксицикліну у дозі 540 мг/кг маси тіла змодельовали гіперхолестеринемію, у другій – після доксицикліну вводили впродовж тижня корвітин (1 мг/кг маси тіла)). Лапаротомію з наступним канюлюванням жовчної протоки проводили після внутрішньочеревного введення в якості наркозу тіопенталу натрію (7 кг/100 г). Після цього впродовж 3 годин гострого дослідження збирали 6 півгодинних проб жовчі. В зібраних пробах жовчі методом тонкошарової хроматографії, модифікованим в лабораторії визначали окремі фракції кон'югованих жовчних кислот: таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродездоксихолевої (суміш), глікохолевої, глікохенодезоксихолевої і глікодєзоксихолевої (суміш) та вільних жовчних кислот: холевої, хенодезоксихолевої і дєзоксихолевої (суміш). Виявлено, що концентрація таурохолевої кислоти – жовчної кислоти, вміст якої є найбільшим у жовчі щурів, зменшувалася як в умовах змодельованого за допомогою доксицикліну ураження печінки і супутньої гіперхолестеринемії, так і при застосуванні корвітину. Концентрація глікохолевої кислоти під впливом доксицикліну зменшувалася, але у разі застосування корвітину вміст глікохолату у жовчі досягав значень близьких до контрольних.

**Ключові слова:** печінка, жовч, жовчні кислоти, корвітин, доксициклін.

**Постановка проблеми. Аналіз останніх публікацій.** Жовчні кислоти – специфічні і важливі фізіологічно активні продукти метаболічних перетворень холестеролу в гепатоцитах. Їх концентрація у жовчі відображає інтенсивність перебігу реакцій синтезу й біотрансформації і транспортні процеси у тканині печінки. Холати – це не тільки обов'язкові компоненти жовчі, необхідні для травлення, але і регуляторні сполуки, які виявляють свої ефекти, активуючи відповідні ядерні рецептори та G-білок сполучені рецептори. Тому зміни їх вмісту у внутрішньому середовищі організму відображаються на ліпідному, вуглеводному, енергетичному обмінах, а розлади метаболічних перетворень холатів ведуть до холестатичних уражень печінки та її жирового переродження, дисліпідемії, серцево-судинних захворювань, діабету. Перетворення холестеролу на жовчні кислоти є критично необхідною ланкою у підтриманні сталості вмісту холестеролу в крові та запобігає накопиченню холестеролу, тригліцеридів, токсичних метаболітів і пов'язаному з цим ураженню печінки та інших органів [1, 2, 3, 4, 5].

Різноманітні фактори, включаючи лікарські препарати можуть дозозалежно збільшувати або зменшувати холатсинтезуючу функцію гепатоцитів. Наприклад, доксициклін у великих дозах має прооксидантні властивості і сприяє накопиченню в

тканинах токсичних метаболітів – альдегідів, кетонів, гідроперекисів та ін. При цьому посилюється перекисне окислення ліпідів, змінюється структура і проникність плазматичної і внутрішньоклітинних мембран, порушується обмін речовин і енергії в клітині, спостерігається холестаза, який супроводжується збільшенням рівня холестеролу, зокрема, за рахунок пригнічення процесів жовчоутворення і жовчовиділення, розвивається запалення печінки тощо [6, 7]. Тому відомим методом моделювання експериментальної гіперхолестеринемії є навантаження тварин (щурів) доксицикліном [8]. Враховуючи, що антибіотики лишаються широко вживаними та ефективними лікарськими засобами і водночас найчастіше стають причиною уражень печінки, важливим є пошук ефективних і доступних засобів корекції процесів синтезу, транспорту і біотрансформації жовчних кислот і функціонування печінки в цілому [8, 9]. До препаратів, які можуть нормалізувати перебіг процесів обміну холестеролу в печінці та її холатосинтезуючу функцію належать флавоноїди, зокрема кверцетин та його похідні. Тому **метою** роботи було дослідження впливу його водорозчинної форми – корвітину на спектр жовчних кислот у жовчі щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією.

### Матеріал та методи

Дослідження проведені на лабораторних білих щурах самцях з масою тіла  $220 \pm 40$  г ( $n=30$ ), що утримувалися у віварії при температурі повітря 22-24 °C з 14-ти годинним світловим періодом доби і стандартним раціоном та вільним доступом до води. Модель штучного внутрішньопечінкового холестазу створювали шляхом інтрагастрального введення тваринам розчину доксицикліну в дозі 540 мг/кг маси тіла тварини, щоденно, впродовж п'яти днів. Доза доксицикліну обрана на підставі даних літератури [10, 11]. Корвітин вводили перорально у дозі 1 мг/кг, щоденно, впродовж 7 днів [12]. Тварин було розподілено на три групи: контрольна (пероральне введення води впродовж всього часу експерименту) і дві експериментальних (у першій за допомогою доксицикліну у вказаній дозі 540 мг/кг маси тіла змодельовали гіперхолестеринемію, у другій – після доксицикліну вводили впродовж тижня корвітин (1 мг/кг маси тіла)).

Перед експериментом всіх тварин зважували і на добу поміщали в окрему клітку без доступу до їжі і з вільним доступом до води. Після цього щурів наркотизували тіопенталом натрію (7 кг/100 г маси тіла, внутрішньочеревно). Знерухомленим тваринам, проводили лапаротомію і канюлювання жовчної протоки за допомогою пластикової канюлі сполученої з мікропіпеткою для збору жовчі. Об'єм секретованої печінкою щурів жовчі реєстрували збираючи вісімнадцять десятихвилинних проб за 3 години гострого досліду. Одиниця, яка характеризує жовчосекреторну функцію печінки – середня об'ємна швидкість секреції жовчі, розрахована по об'єму (мкл) жовчі продукованому за 1 хвилину 1 г печінки. Кожні три десятихвилинні проби жовчі зливали разом у одну ємкість, отримуючи шість півгодинних зразків печінкового секрету. В них методом тонкошарової хроматографії, модифікованим у нашій лабораторії визначали окремі фракції кон'югованих жовчних кислот: таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і тауродездоксихолевої (суміш), глікохолевої, глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої (суміш) та вільних жовчних кислот: холевої, хенодезоксихолевої і дезоксихолевої (суміш) [13].

По завершенню гострого досліду збирали зразки сироватки крові щурів, в яких визначали холестерол, використовуючи набір Human (Human GmbH, Німеччина) [14].

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету Statistica 7.0 (Stat Soft, США) з врахуванням критерію t-Ст'юдента. Нормальність розподілу даних оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$  [15, 16].

### Результати та обговорення

При моделюванні доксициклін-індукованої гіперхолестеринемії (вміст загального холестеролу в крові  $2,64 \pm 0,6$  ммоль/л порівняно з  $1,42 \pm 0,28$  ммоль/л у контролі) виявлено, що концентрація таурохолевої кислоти у жовчі щурів нижча на 18,75–21,86 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з відповідними показниками контрольних зразків жовчі. Також, вміст таурохолату у жовчі, що отримували крім доксициклінового навантаження корвітин був меншим від контролю на 14,63–16,49 % ( $p < 0,01$ ) (Таблиця 1). Таким чином, корвітин в апробованій дозі не усуває повністю пригнічуючого впливу доксицикліну на надходження до жовчі таурохолевої кислоти. Концентрація глікохолевої кислоти у жовчі щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією нижча на 34,96–37,03 % ( $p < 0,01$ ), ніж у контролі (Таблиця 1).

Таблиця 1

Концентрації кон'югованих жовчних кислот у жовчі щурів самців з доксицикліновою гіперхолестеринемією та при дії корвітину,  $M \pm SD$ , мг%

проби жовчі	серія	фракції кон'югованих жовчних кислот			
		таурохолева кислота	таурохенодезоксикхолева+тауродезоксикхолева кислоти	глікохолева кислота	глікохенодезоксикхолева+глікодезоксикхолева кислоти
1	контроль	$180,83 \pm 11,88$	$103,09 \pm 8,28$	$141,77 \pm 13,82$	$23,57 \pm 6,23$
	доксициклін	$143,75 \pm 20,11^{**}$	$70,42 \pm 11,66^{***}$	$90,68 \pm 27,26^{**}$	$19,70 \pm 4,01$
	доксициклін+корвітин	$151,27 \pm 19,24^{*}$	$88,90 \pm 13,43^{*#}$	$128,93 \pm 23,73^{#}$	$27,50 \pm 7,94$
2	контроль	$178,99 \pm 10,18$	$104,46 \pm 8,49$	$143,99 \pm 8,42$	$21,94 \pm 4,54$
	доксициклін	$145,43 \pm 19,32^{**}$	$70,60 \pm 9,71^{***}$	$90,67 \pm 27,93^{**}$	$20,45 \pm 4,13$
	доксициклін+корвітин	$149,48 \pm 19,29^{**}$	$88,87 \pm 11,47^{###}$	$128,63 \pm 21,25^{#}$	$27,35 \pm 6,57$
3	контроль	$175,66 \pm 9,72$	$99,77 \pm 8,50$	$137,20 \pm 9,16$	$20,79 \pm 5,01$
	доксициклін	$139,73 \pm 17,65^{**}$	$66,52 \pm 9,12^{***}$	$89,23 \pm 26,61^{**}$	$18,65 \pm 3,21$
	доксициклін+корвітин	$148,43 \pm 19,74^{*}$	$89,03 \pm 13,61^{##}$	$124,72 \pm 23,96^{#}$	$27,40 \pm 6,90^{##}$
4	контроль	$173,03 \pm 10,03$	$95,86 \pm 10,37$	$132,49 \pm 11,64$	$20,44 \pm 4,19$
	доксициклін	$135,20 \pm 14,97^{***}$	$65,37 \pm 9,14^{***}$	$84,52 \pm 25,92^{**}$	$17,90 \pm 3,25$
	доксициклін+корвітин	$144,67 \pm 19,41^{**}$	$86,02 \pm 12,48^{##}$	$120,07 \pm 23,23^{#}$	$24,82 \pm 5,89^{#}$
5	контроль	$166,00 \pm 10,79$	$92,79 \pm 9,64$	$122,73 \pm 16,12$	$19,13 \pm 4,09$
	доксициклін	$129,95 \pm 13,68$	$61,87 \pm 9,49^{***}$	$81,82 \pm 25,52^{**}$	$16,48 \pm 2,98$
	доксициклін+корвітин	$141,37 \pm 19,32$	$83,33 \pm 13,16^{##}$	$117,97 \pm 23,17^{#}$	$23,30 \pm 5,11^{#}$
6	контроль	$160,17 \pm 11,47$	$89,75 \pm 7,97$	$122,13 \pm 16,06$	$17,42 \pm 3,70$
	доксициклін	$125,62 \pm 12,76^{***}$	$59,63 \pm 10,37^{***}$	$80,52 \pm 25,42^{**}$	$16,65 \pm 3,13$
	доксициклін+корвітин	$136,73 \pm 19,89^{*}$	$80,77 \pm 13,32^{##}$	$116,48 \pm 23,14^{#}$	$22,85 \pm 5,59^{#}$

Примітка: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем; #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$  статистично значимі відмінності порівняно з показниками жовчі групи тварин з доксицикліновою гіперхолестеринемією.

У разі застосування корвітину, пригнічуючий вплив доксицикліну на утворення і надходження до жовчі глікохолату усувається. А саме, у жовчі щурів, яким вводили корвітин після доксициклінового навантаження вміст глікохолевої кислоти вищий на 39,15–42,18 % ( $p < 0,05$ ), ніж у жовчі тварин з доксицикліновою гіперхолестеринемією. У жовчі щурів, яким вводили корвітин на тлі доксицикліну, порівняно з тваринами, які

отримували лише доксициклін концентрація таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот зросла на 25,88–33,84 % ( $p<0,05$ ), а глікохенодезоксихолевої і глікодесоксихолевої кислот збільшилася на 37,24–46,92 % ( $p<0,05$ ) (Таблиця 1).

Таблиця 2

Концентрація вільних жовчних кислот у жовчі щурів самців з доксицикліновою гіперхолестеринемією та при дії корвітину,  $M\pm SD$ , мг%

проби жовчі	серія	фракції вільних жовчних кислот	
		холева кислота	хенодезоксихолева+ десоксихолева кислоти
1	контроль	19,87 $\pm$ 4,77	8,34 $\pm$ 1,98
	доксициклін	17,97 $\pm$ 2,79	8,45 $\pm$ 1,82
	доксициклін+ корвітин	14,70 $\pm$ 2,54*	14,08 $\pm$ 5,62* <sup>#</sup>
2	контроль	19,84 $\pm$ 4,27	7,89 $\pm$ 1,32
	доксициклін	18,80 $\pm$ 2,32	8,70 $\pm$ 2,03
	доксициклін+ корвітин	15,57 $\pm$ 2,60	14,52 $\pm$ 4,74* <sup>#</sup>
3	контроль	18,89 $\pm$ 4,45	7,54 $\pm$ 1,19
	доксициклін	17,45 $\pm$ 2,47	8,28 $\pm$ 1,88
	доксициклін+ корвітин	15,70 $\pm$ 4,13	13,85 $\pm$ 4,91* <sup>#</sup>
4	контроль	18,49 $\pm$ 4,19	7,37 $\pm$ 1,09
	доксициклін	16,58 $\pm$ 2,78	7,80 $\pm$ 1,73
	доксициклін+ корвітин	14,28 $\pm$ 3,16	13,13 $\pm$ 5,38* <sup>#</sup>
5	контроль	18,71 $\pm$ 3,84	7,41 $\pm$ 0,85
	доксициклін	16,28 $\pm$ 2,41	7,45 $\pm$ 1,74
	доксициклін+ корвітин	13,43 $\pm$ 2,63**	11,82 $\pm$ 4,73*
6	контроль	18,33 $\pm$ 3,24	7,40 $\pm$ 0,83
	доксициклін	15,52 $\pm$ 2,81	7,18 $\pm$ 1,72
	доксициклін+ корвітин	12,77 $\pm$ 2,30**	11,07 $\pm$ 4,31

Примітка: \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$  статистично значимі відмінності порівняно з контролем; <sup>#</sup>  $p<0,05$  статистично значимі відмінності порівняно з показниками жовчі тварин з доксицикліновою гіперхолестеринемією

При застосуванні корвітину у щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією виявлено значні зміни вмісту вільних холатів у жовчі (Таблиця 2).

Відомо, що тригідроксихоланова холева кислота є первинною жовчною кислотою, рівень якої у жовчі значною мірою свідчить про інтенсивність реакцій синтезу холатів *de novo*. Цікаво, що у щурів після доксициклінового навантаження не виявлено статистично значимих відмінностей вмісту холевой кислоти порівняно із контролем. А от у щурів, які отримували після доксицикліну корвітин – концентрація вільної тригідроксихоланової холевой кислоти зменшувалася на 26,02–30,33% ( $p<0,01$ ) порівняно з контролем. Ймовірно таке зменшення концентрації холату у жовчі щурів, що зазнали впливу доксицикліну і корвітину може бути викликане посиленням процесів кон'югації цієї вільної жовчної кислоти з гліцином із утворенням глікохолату, вміст якого у жовчі тварин цієї групи зростає порівняно із щурами, яким вводили лише доксициклін (Таблиця 1). Разом з тим у жовчі тварин, яким вводили корвітин на тлі доксицикліну концентрація вільних дигідроксихоланових хенодезоксихолевої і

дезоксихолевої кислот зростала порівняно з контролем на 59,51–84,33% ( $p < 0,05$ ), а порівняно з показниками жовчі тварин з доксицикліною гіперхолестеринемією на 66,63–68,33% ( $p < 0,05$ ) (Таблиця 2).

Отже, корвітин виявив стабілізуючий вплив на вміст у жовчі самців щурів з доксицикліною гіперхолестеринемією більшості кон'югованих холатів, за виключенням таурохолевої кислоти. Також корвітин викликав у щурів з доксицикліною гіперхолестеринемією зниження концентрації у жовчі вільної холевої кислоти та значне збільшення вмісту в печінковому секреті хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот.

### Висновки

Концентрація таурохолевої кислоти – жовчної кислоти частка якої є найбільшою у жовчі щурів, зменшувалася за умов моделювання гіперхолестеринемії за допомогою доксицикліну. Застосування корвітину не усувало викликаного доксицикліном пригнічення секреції таурохолату.

Під впливом доксицикліну концентрація глікохолевої кислоти в жовчі щурів зменшувалася, але у разі застосування корвітину вміст глікохолату у печінковому секреті досягав значень близьких до контрольних. Застосування корвітину у щурів з доксицикліною гіперхолестеринемією сприяло нормалізації рівня тауро- і глікокон'югатів дигідроксихоланових жовчних кислот.

Корвітин, поглиблюючи зменшення концентрації холевої кислоти, значно підвищував концентрацію вільних дигідроксихоланових кислот, таким чином своєрідно впливаючи на вміст вільних жовчних кислот у жовчі щурів з доксицикліною гіперхолестеринемією.

### Література

1. Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling / J. Y. Chiang // *Compr Physiol.* – 2013. – V 3. – P. 1191-1212.
2. Dawson P.A. Intestinal transport and metabolism of bile acids / P.A. Dawson, S.J. Karpen // *J. Lipid Res.* – 2015. – V 56, № 6. – P. 1085-1099.
3. Li T. Bile acids as metabolic regulators / T. Li, J.Y. Chiang // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2015. – V2. – P. 159-165.
4. Li T. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy / T. Li, J.Y. Chiang // *Pharmacol Rev.* – 2014. – V66, № 4. – P. 948-983.
5. Ma H. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome / H. Ma, M.E. Patti // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2014. – V 28, №4. – P. 573-583
6. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени / А.О. Буеверов // *Российский медицинский журнал.* – 2001. – Т. 9. – С. 13-14.
7. Tang D.M. Acute Hepatocellular Drug-Induced Liver Injury From Bupropion and Doxycycline / D.M. Tang, C. Koh, W.S. Twaddell, E.C. von Rosenvinge, H. Han // *ACG Case Rep J.* – 2015 – V 3(1) – P. 66-68
8. Аманова Г.Н. Влияние низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 847 нм на активность лактатдегидрогеназы в печени и сыворотке крови крыс с доксициклин-индуцированным холестазом / Г.Н. Аманова, Н.М. Орёл, С.И. Чубаров // *Ксенобиотики и живые системы: материалы III Междунар. науч. конф., 22–24 окт. 2008 г., Минск.* – Минск: Изд. центр БГУ, 2008. – С. 9-11.
9. Kholmukhamedov A. Minocycline and doxycycline, but not tetracycline, mitigate liver and kidney injury after hemorrhagic shock/resuscitation / A. Kholmukhamedov, C. Czerny, J. Hu et al // *Shock.* – 2014. – V 42(3). – P. 256-263.
10. Орёл Н.М. Влияние излучения полупроводниковых лазеров с длинами волн 877 нм, 847 нм и 670 нм на уровень холестерина в тканях и сыворотке крови крыс с экспериментальной гиперхолестеринемией / Н.М. Орёл, С.И. Чубаров, О.Л. Автосенко // *Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: сб.науч.ст.* – Минск: РИВШ, 2007. – С. 29-31.
11. Гордиенко А.Д. Гепатопротекторный механизм действия // *Фармация* – 1990. – № 3. – С.75-79.
12. Вовкун Т.В. Зовнішньосекреторна функція печінки щурів при дії корвітину/ Т.В. Вовкун, П.І. Янчук, Л.Я. Штанова, С.П. Весельський, А.С. Шаламай // *Фізіологічний журнал* – 2016. – Т. 62, №3. – С. 30-38

13. Способ определения желчных кислот в биологических жидкостях: А.с.4411066/14 СССР, МБИ G 01 N 33/50/ С.П. Весельский, П.С. Лященко, И.А. Лукьяненко (СССР). – №1624322; Заявлено 25.01.1988; Опубл. 30.01.1991, Бюл. № 4.
14. Development and Validation of an Enzymatic Method for Total Cholesterol Analysis Using Whole Blood Spot / G. Corso, F. Papagni, M. Gelzo et al // J. Clin. Lab. Anal. – 2015. doi: 10.1002/jcla.21890.
15. Філімонова Н.Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Первинний аналіз кількісних даних, подання результатів експерименту / Н.Б. Філімонова, І.О. Філь, Т.С. Михайлова // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 4. – С. 30-38.
16. Філімонова Н.Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Порівняння груп за кількісними показниками / Н.Б. Філімонова, І.О. Філь // Медицина транспорту України. – 2005. – № 4. – С. 86-93.

#### References

1. Chiang, J. Y. (2013). Bile acid metabolism and signaling. (Compr Physiol).
2. Dawson, P.A., Karpen, S.J. (2015). Intestinal transport and metabolism of bile acids. (J. Lipid Res).
3. Li, T., Chiang, J.Y. (2014). Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. (Pharmacol Rev).
4. Li, T., Chiang, J.Y. (2015). Bile acids as metabolic regulators. (Curr Opin Gastroenterol).
5. Ma, H., Patti, M.E. (2014). Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome. (Best Pract Res Clin Gastroenterol).
6. Bueverov, A.O. (2001). Medicinal liver damage. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. (Russian Medical Journal), 9, 13-14. (in Russ.)
7. Tang, D.M., Koh, C., Twaddell, W.S., Rosenvinge, E.C., Han, H. (2015). Acute Hepatocellular Drug-Induced Liver Injury From Bupropion and Doxycycline. (ACG Case Rep J.)
8. Amanova, G.N., Orel, N.M., Chubarov, S.I. (2008). Effect of low-intensity infrared laser radiation with a wavelength of 847 nm on LDH activity in blood serum and liver of rats with doxycycline-induced cholestasis. Ksenobiotiki i zhivyye sistemy: materialy III Mezhdunar. nauch. konf. Minsk: Izd. tsentr BGU. (in Russ.)
9. Kholmukhamedov, A., Czerny, C., Hu, J. (2014). Minocycline and doxycycline, but not tetracycline, mitigate liver and kidney injury after hemorrhagic shock/resuscitation. (Shock)
10. Oryol, N.M., Chubarov, S.I., Avtomeenko, O.L. (2007). Effect of radiation of semiconductor lasers with wavelengths 877 nm, 847 nm and 670 nm on cholesterol level in blood serum and tissues of rats with experimental hypercholesterolaemia. Signalnyie mehanizmyi regulyatsii fiziologicheskikh funktsiy: sb.nauch.st. Minsk: RIVSh. (in Russ.)
11. Gordienko, A.D. (1990). Mechanism of hepatoprotective flavonoids action. Farmatsiya (Pharmacy), 3, 75-79. (in Russ.)
12. Vovkun, T.V., Yanchuk, P.I., Shtanova, L.Ia., Veselskyi, S.P., Shalamai, A.S. (2016). Exocrine function of the liver in rats with exposure to Corvitin. Fiziologichnyi zhurnal (Physiological journal), 3, 30-38. (in Ukr.)
13. Veselskiy, S.P., Lyaschenko, P.S., Lukyanenko, I.A.. A method of determining bile acids in biological fluids: A.s.4411066/14 SSSR, MBI G 01 N 33/50. #1624322; Zayavleno 25.01.1988; Opubl. 30.01.1991, Byul. # 4. (in USSR)
14. Corso, G., Papagni, F., Gelzo, M. et al (2015). Development and Validation of an Enzymatic Method for Total Cholesterol Analysis Using Whole Blood Spot. (J. Clin. Lab. Anal)
15. Filimonova, N.B., Fil, I.O., Mykhailova, T.S. (2004). Statistical analysis of data pursuant to the science-based medicine. Initial analysis of quantitative data, experimental results presentation. Pervynnyi analiz kilkisnykh danykh, podannia rezultativ eksperymentu. Medytsyna zaliznychnoho transportu Ukrainy (Medicine Railway Transport of Ukraine), 4, 30-38. (in Ukr.)
16. Filimonova, N.B., Fil, I.O. (2005). Statistical analysis of data pursuant to the science-based medicine. Comparison groups in quantitative terms. Medytsyna transportu Ukrainy (Medical transport Ukraine), 4, 86-93. (in Ukr.)

**Summary.** *Liashevych A. M., Reshetnik E. M., Kolbasynska V. M., Veselsky S. P., Makarchuk M. Yu. Corvitin effects on bile acids content in the bile of rats with doxycycline induced hypercholesterolemia*

**Introduction.** *Bile acids are specific and important physiologically active metabolic products of cholesterol transformation in hepatocytes. Cholates concentrations in bile reflect the intensity of the biotransformation, synthesis and transport of bile components in the liver tissue. The conversion of cholesterol to bile acids necessary to maintain the sustainability of cholesterol in the blood and prevents the accumulation of cholesterol, triglycerides, toxic metabolites in the liver cells and other organs. So it is important to study effects of various drugs on the metabolism of cholesterol under experimental hypercholesterolemia. Drugs that can normalize the metabolism of cholesterol in the liver and bile acid synthesis from cholesterol in hepatocytes include flavonoids such as quercetin.*

**Purpose.** The aim of our work was to study the Corvitin (water-soluble form of quercetin) action content of bile acids in the bile of rats with experimental doxycycline hypercholesterolemia.

**Methods.** The studies used animals of three groups: the first – control (intragastric introduction of water during the whole time of the experiment), the second – with experimental hypercholesterolemia (intragastric administration of doxycycline at a dose of 540 mg/kg body weight), the third group – animals with experimental hypercholesterolemia and weekly oral Corvitin at a dose of 1 mg/kg body weight. Bile secretion liver function was studied in acute experiments for all animals groups. Sodium thiopental at a dose of 70 mg/kg was used for anesthesia of animals. In acute experiments, anesthetized rats laparotomy was performed and bile duct cannulated. Then for three hours six samples of bile were collected. Separate fractions of conjugated bile acids (taurocholate, taurochenodeoxycholate and taurodeoxycholate, glycocholate, glycochenodeoxycholate and glycodeoxycholate) and free bile acids (cholate, chenodeoxycholate and deoxycholate) were determined by TLC in samples of bile.

**Results.** It was found that the taurocholate concentration (content of this bile acid is highest in the bile of rats) decreased at doxycycline hypercholesterolemia and the after Corvitin application. Glycocholate concentration decreased under the doxycycline influence. But after the Corvitin application glycocholate concentration in bile increased and reached baseline. Also Corvitin normalized taurohydroxycholates and glycohydroxycholates bile concentration in rats with doxycycline hypercholesterolemia. There were also identified changes in the content of free (non-conjugated) bile acids in the bile of rats. Cholic acid concentration decreased under the Corvitin and doxycycline influences. But Corvitin significantly increased bile concentration of the free dihydroxycholates (chenodeoxycholic acids and deoxycholic acids) in doxycycline hypercholesterolemia rats.

**Originality.** It was firstly shown that (Corvitin) normalized content of the conjugated bile acids (except taurocholic bile acids) in the male rats bile at doxycycline hypercholesterolemia. Also Corvitin caused decreasing of the cholic acid concentration and increasing of the chenodeoxycholic and deoxycholic acids concentration in the bile of the rats at doxycycline hypercholesterolemia.

**Conclusion.** Taurocholic acid concentration decreased both under hypercholesterolemia modeling with the help of the doxycycline and using Corvitin. Corvitin normalized concentration of the glycocholic acids in rats at doxycycline hypercholesterolemia. Usage of the Corvitin for rats at doxycycline hypercholesterolemia promoted normalization of the tauro- and glyco- dihydroxycholic bile acids concentration. Corvitin caused decreasing of the cholic acid concentration, but it led to significant increasing of the free dihydroxycholic bile acids concentration in bile of rats at doxycycline hypercholesterolemia. So, corvitin can significantly influence the bile acids composition of bile in rats with experimental hypercholesterolemia.

**Keywords:** liver, bile, bile acids, Corvitin, doxycycline.

<sup>1</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ

<sup>2</sup>Національний науковий центр радіаційної медицини АМН України, м. Київ

Одержано редакцією 17.09.2015  
Прийнято до публікації 05.10.2016